

## 基质金属蛋白酶对慢性鼻窦炎组织重塑的影响

张诗涵, 刘红兵

南昌大学第二附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 江西 南昌 330006

**摘要:**慢性鼻窦炎是具有高度异质性的鼻窦黏膜的炎性疾病,其发病机制尚不完全清楚。鼻黏膜组织重塑在其发病中起关键作用,主要表现为上皮黏膜损伤、基膜增厚、新生血管形成、成纤维细胞增殖等,即细胞外基质的生成与降解失衡。基质金属蛋白酶是降解细胞外基质的重要酶类之一,基质金属蛋白酶及其组织抑制因子通过影响细胞外基质的平衡进而影响组织重塑,抑制基质金属蛋白酶对组织重塑的影响是慢性鼻窦炎的一种潜在的治疗方法。论文就关于基质金属蛋白酶及其组织抑制因子对慢性鼻窦炎组织重塑影响的研究进展进行综述。

**关键词:**慢性鼻窦炎;鼻息肉;基质金属蛋白酶;组织重塑;基质金属蛋白酶组织抑制物

中图分类号:R765.41

文献标志码:A

文章编号:1673-3770(2024)03-0116-08

**引用格式:**张诗涵,刘红兵. 基质金属蛋白酶对慢性鼻窦炎组织重塑的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2024, 38(3):116-123. ZHANG Shihan, LIU Hongbing. Effect of matrix metalloproteinase on tissue remodeling in chronic rhinosinusitis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(3):116-123.

### Effect of matrix metalloproteinase on tissue remodeling in chronic rhinosinusitis

ZHANG Shihan, LIU Hongbing

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

**Abstract:** The pathogenesis of chronic rhinosinusitis, a highly heterogeneous inflammatory disease of the sinus mucosa, is not fully understood. Tissue remodeling, which is the main factor in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis, is characterized by features such as epithelial mucosal damage, basement membrane thickening, neovascularization, and fibroblast proliferation, aiming toward the generation and degradation disorder of extracellular matrix. Matrix metalloproteinases are one of the important enzymes that degrade extracellular matrix. Matrix metalloproteinases and tissue metalloproteinase inhibitors influence tissue remodeling by influencing extracellular matrix metabolism. Inhibition of the effects of these matrix metalloproteinases on tissue remodeling is a potential therapeutic approach. This article reviews the research progress of the effects of inhibitors of matrix metalloproteinases and tissue metalloproteinases on tissue remodeling in chronic sinusitis.

**Key words:** Chronic rhinosinusitis; Nasal polyps; Matrix metalloproteinase; Tissue remodeling; Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases

慢性鼻窦炎(chronic rhinosinusitis, CRS)是发生于鼻窦黏膜的慢性炎性疾病,病程超过 12 周,可引起患者鼻塞、黏脓性鼻涕、头面部胀痛和嗅觉减退。据统计,中国人群 CRS 总体患病率约为 8%,基于是否伴发息肉,可分为不伴鼻息肉的慢性鼻窦炎(CRS without nasal polyps, CRSsNP)和伴鼻息肉的慢性鼻窦炎(CRS with nasal polyps, CRSwNP)<sup>[1]</sup>。CRS 的病因和发病机制尚不完全清楚,新的观点认为<sup>[2]</sup>,CRS 是一种多因素导致的综合征,是不同环境因素和宿主免疫系统之间功能失调、相互作用引

起的。健康的个体中,黏膜作为屏障,调节环境与宿主免疫系统的相互作用。当黏膜受到病原体刺激导致屏障被突破时,产生自限性的免疫防御反应:即不同的细胞及细胞因子针对不同病因体所发生的免疫应答反应以清除病原体及促进黏膜恢复<sup>[2]</sup>。CRS 中黏膜纤毛清除能力受损可能是该疾病慢性性质的第一个致病步骤,病原体长期刺激导致屏障受损继而导致致病微生物定植,刺激上皮细胞分泌 IL-33、IL-25 或胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等,激活免疫细胞,招募并刺激肥

收稿日期:2023-08-31

基金课题:国家自然科学基金(82160212);南昌大学第二附属医院院内资助项目(2022efyc04)

通信作者:刘红兵。E-mail:liuhb1992@163.com

大细胞、嗜酸性粒细胞等,表达大量的 2 型细胞因子即 IL-4、IL-5、IL-13 等,启动和维持炎症反应<sup>[3-4]</sup>。由此产生的细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、EGF、TFG- $\beta$  等调节

MMPs 及 TIMPs 的表达,进而导致了组织重塑的发生<sup>[5]</sup>。CRS 组织重塑机制见图 1。

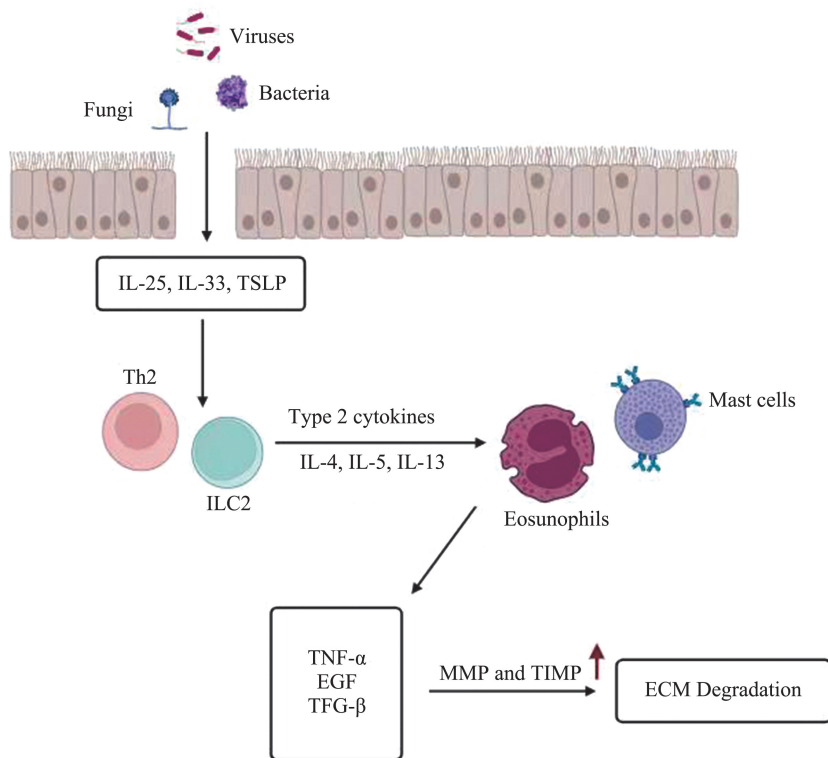


图 1 CRS 组织重塑机制  
Figure 1 Mechanism of tissue remodeling in CRS

组织重塑是通过细胞外基质的合成与降解来修复器官组织缺损的动态过程,其组织病理学特点表现为上皮黏膜损伤、基膜增厚、新生血管形成、成纤维细胞增殖、组织结构破坏等。不同的 CRS 的组织重塑有不同的特征。CRSwNP 主要特征为假性囊肿的形成及组织水肿、蛋白聚积、细胞外基质中胶原含量减少等;而 CRSsNP 中转化生长因子  $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 表达升高导致细胞外基质中胶原沉积和基膜增厚<sup>[6]</sup>。细胞外基质 (extra cellular matrix, ECM) 可维持组织内稳态,调节细胞功能。其生成与降解紊乱与组织重塑密切相关。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 及其组织抑制物 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs) 是影响 ECM 降解与生成平衡的重要酶类,二者通过影响 ECM 代谢而影响 CRS 组织重塑<sup>[7]</sup>。本文将对 MMPs 和 TIMPs 影响 CRS 组织重塑的作用机制的相关研究进展进行综述。同时, MMPs 可作为治疗 CRS 的靶点,通过抑制金属蛋白酶对组织重塑的影响对 CRS 的预防和治疗预后提供新的思路。

## 1 MMPs 与 TIMPs 的生物学结构与功能

### 1.1 MMPs 的生物结构与分类

MMPs 是自然界进化中高度保守的一类蛋白酶,属于锌依赖性内肽酶家族,能够降解细胞外基质的几乎所有成分,如弹性蛋白、层粘连蛋白、胶原蛋白、蛋白聚糖等<sup>[8]</sup>。MMPs 为多结构域蛋白,在结构上拥有相似之处 MMPs 由 N 端信号肽、前肽结构域、催化结构域、血红素样 C 端结构域以及富含脯氨酸的铰链区 5 个共同的结构域组成。钙依赖性的催化结构域,在所有 MMPs 中高度相似,通过铰链区与 C 端结构域相连。C 端结构域主要调控底物识别特异性及蛋白间作用位点。然而,也存在一些差异,如 MMP-7 和 MMP-23 缺乏铰链区及血红素样结构域。而某些 MMPs 包含额外的结构域,如 MMP-2 和 MMP-9 的特征是富含纤维连接样蛋白结构域<sup>[9]</sup>。目前发现 MMPs 家族中约有 25 种亚型,而根据底物的特异性,氨基酸的相似性以及特征性的序列分子, MMPs 家族可分为胶原酶类、明胶酶类、基质降解酶类、间质溶解素类、膜型金属弹性蛋

白酶类及其他 MMPs<sup>[10]</sup>6 类。

## 1.2 MMPs 的功能

MMPs 可由结缔组织、成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等多种组织或细胞分泌。MMPs 可降解 ECM 所有主要成分,在 ECM 的组织重塑和蛋白质的降解调控等途径中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。生理状态下,MMPs 可调控 ECM 降解生成,维持 ECM 正常结构和功能。MMPs 也能通过影响细胞表面的生物活性分子,调节各种细胞和信号通路。此外 MMPs 可促进细胞增殖、迁移和分化,以及调节生长因子及其受体的降解和加工,这些生长因子及其受体可调节促血管生成因子以促进或抑制血管生成,在组织修复中发挥重要作用。病理状态下,MMPs 参与心血管疾病和炎症疾病的发生及肿瘤细胞的生长和转移等病理过程<sup>[11]</sup>。MMPs 可通过调节多种与炎症相关因子,包括炎症细胞因子和趋化因子,参与机体炎症反应;MMPs 可调节肿瘤微环境,上调细胞外环境中血管内皮生长因子和表皮生长因子等的表达水平,促进血管生成,加强营养物质扩散与氧气输送,从而促进组织新陈代谢和肿瘤细胞生长;MMPs 也可破坏结缔组织,降解细胞外基质,造成肿瘤浸润和侵袭转移,在癌症进展中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。

## 1.3 TIMPs 对 MMPs 的抑制作用

TIMPs 是 MMPs 的天然抑制物,是一种内源性的蛋白质调节因子,可以与 MMPs 家族的多数成员形成非共价键紧密结合的抑制性复合物,从而调控 MMPs 活性。TIMPs 拥有相似的结构,折叠形成由两个主要结构域即 N 端与 C 端结构域组成的楔形外观,其 N 端结构域通过竞争性结合 MMPs 催化结构域活性中心的  $Zn^{2+}$  来抑制金属蛋白酶活性,是抑制 MMPs 的酶活性的主要结构<sup>[10]</sup>。TIMPs 家族目前有 4 种结构相关成员:TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3 以及新发现的 TIMP-4。TIMPs 由多种细胞合成,如巨噬细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等,其表达可受各类细胞因子、趋化因子、生长因子等的影响<sup>[8]</sup>,其主要功能为影响基质金属蛋白酶活性,4 种 TIMPs 几乎可以抑制所有活性形式的 MMPs,不同 TIMPs 对不同金属蛋白酶的亲和力及抑制作用存在一些差异。其中 TIMP-1 作用最强,是 MMP-9 的特异性组织抑制剂<sup>[13]</sup>,在气道修复及重塑过程中发挥重要作用,是气道纤维化的标志<sup>[14]</sup>。

## 2 MMPs 与 TIMPs 在 CRS 中研究进展

至今 CRS 的组织重塑的具体机制尚不明确,ECM 沉积及降解紊乱是 CRS 组织重塑的重要因素,ECM 降解主要依靠 MMPs,而 MMPs 与 TIMPs 之间的失衡是导致 CRS 病理性组织重构的最主要原因之一。目前有大量关于 MMPs 与 TIMPs 对 CRS 的影响的研究,其中 MMPs 在 CRSwNP 与 CRSsNP 和正常对照组之间的差异,MMP/TIMP 比值对 CRS 的影响仍被认为是主要方面。次要研究方面包括影响 MMPs 表达水平等其他因素<sup>[15]</sup>。此外目前对 MMPs 与 TIMPs 的研究已远远超出了其对于 ECM 的重塑作用,进一步深入研究其调节趋化因子、细胞因子、生长因子等其他生物活性分子的释放或激活,以及炎性细胞的转运、血管生成、上皮细胞的转化等过程<sup>[16]</sup>。

### 2.1 MMPs 在不伴鼻息肉的 CRS 和伴鼻息肉的 CRS 中的表达及差异

CRS 组织重塑表现为 ECM 生成和降解失衡。ECM 参与维持组织稳态,胶原 IV 是 ECM 重要成分,而 MMPs 中明胶酶 MMP-2、MMP-9 以及基质溶解酶 MMP-7 对胶原 IV 的降解起重要作用<sup>[13]</sup>。CRSwNP 与 CRSsNP 是目前慢性鼻窦炎最常见的分型,二者在组织形态及炎症表现上存在明显差异,假性囊肿的形成是 CRSwNP 的特征性表现,MMP 在二者中的表达可能存在一定差异<sup>[6]</sup>。大量研究检测 CRSwNP、CRSsNP 及对照组中 MMP-2、MMP-7、MMP-9、TIMP-1 及 TGF- $\beta$ 1 等蛋白表达量,均显示相较于对照组,鼻窦炎患者中 MMP-7、MMP-9 显著增高,然而其结果也有不同之处<sup>[17-19]</sup>。Li 等<sup>[17]</sup>认为 MMP-7 在 CRSwNP 中表达明显高于 CRSsNP,TIMPs 及 TGF- $\beta$ 1 在 CRSsNP 中表达高于 CRSwNP,而 MMP-2 在 3 组中无明显差异。Chen 等<sup>[18]</sup>同样认为 MMP-2 在 3 组中表达无明显差异,且 MMP-7、MMP-9 在 CRSsNP 与 CRSwNP 患者之间无明显差异。反之,Can 等<sup>[19]</sup>研究结果表明鼻窦炎患者中 MMP-2 表达高于对照组,且在 CRSwNP 中表达显著增高,而在 CRSsNP 中 MMP-7 的表达显著增高,以及 TIMP-1 在对照组明显高于鼻窦炎组。以上研究在 MMP-2、MMP-7 的表达上有所不同,可能与选材、实验样本数及方法等有关,仍待后续更多的研究去解释。但均证明了与正常对照组相比,MMPs 在鼻窦慢性炎症中的高表达,证明了其与 CRS 组织重

塑存在关联。

## 2.2 MMPs/TIMPs 对组织重塑的影响

MMPs 并非影响组织重塑的唯一解释, TIMPs 为 MMPs 的天然抑制物, 通过与 MMPs 结合形成复合物从而影响其活性。周梦夏等<sup>[20]</sup>认为 MMPs/TIMPs 摩尔比可评估 MMPs 的功能, 二者共同作用调节 ECM 生成与降解平衡, 影响着组织重塑表达结果。CRSsNP 患者中 MMP 尤其是 MMP-9 及 TIMP-1 表达显著增高, 且伴有高表达的 TGF- $\beta$ 1, 其 MMP-9/TIMP-1 下降或与对照组相似<sup>[17]</sup>。而 CRSwNP 患者中, MMP-9 表达显著增高, 而 TIMP-1 表达降低<sup>[21]</sup>或无明显差异<sup>[22-23]</sup>, 导致 MMP-9/TIMP-1 比值增高。这可能与 CRSwNP 患者中缺乏 TGF- $\beta$ 1 有关<sup>[24]</sup>。TGF- $\beta$  是一种具有多种效应的细胞因子, 可通过刺激其下行 Smad 信号通路启动纤维化过程, 促使成纤维细胞增殖和胶原沉积, 诱导合成细胞外基质蛋白<sup>[25]</sup>。Smad3 作为调节组织纤维化的主要调节器, 当受到 TGF- $\beta$  刺激时可诱导 TIMPs 释放并且抑制 MMPs 蛋白活性<sup>[17,26]</sup>。TGF- $\beta$ 1 在 CRSsNP 中表达增高, 促进 TIMP-1 的释放, 抑制 MMP-9 激活, 从而使 MMP-9/TIMP-1 下降。而 CRSwNP 中, 由于 TGF- $\beta$ 1 相对缺乏, 只有 MMP-9 上调, 而无 TIMP-1 上调, MMP-9/TIMP-1 升高<sup>[21]</sup>, 诱导 ECM 破裂, 并促进水、白蛋白等物质的沉积, 导致假性囊肿的形成。相反, 比值降低可以解释 CRSsNP 中明显的纤维化<sup>[27]</sup>。MMPs/TIMPs 摩尔比失衡也可能与其他因素相关。Kim 等<sup>[28]</sup>研究表明: IL-33 蛋白量与 TIMP-1 的表达呈负相关, 与 MMP-2 和 MMP-9 的表达呈正相关。Park 等<sup>[29]</sup>发现香烟提取物可促进 MMP-2 表达, 并抑制 TIMP-2。总而言之, 关于 MMPs/TIMPs 的影响因素有众多观点, 仍待进一步研究。

## 2.3 MMPs 和 TIMPs 对鼻息肉组织中炎症细胞浸润的影响

CRS 是鼻腔及鼻窦黏膜的慢性持续性炎症性疾病。根据嗜酸性粒细胞占比是否 >10%, 可分为嗜酸性粒细胞性 CRS (eosinophilic CRS, eCRS) 及非嗜酸性粒细胞性 CRS (non eosinophilic CRS, non-eCRS)。大量研究表明, 西方国家 CRSwNP 以高嗜酸性粒细胞浸润以及 Th2 型细胞炎症为主, 而亚洲地区 CRSwNP 以非嗜酸性炎症为主, 主要表现为 Th1 或 Th17 型免疫反应为主<sup>[30]</sup>。鼻黏膜受到长期刺激时, 在促炎细胞因子的作用下嗜酸性粒细胞大

量聚集, 向周围组织释放大量炎性物质, 增加血管的通透性, 进而造成组织水肿及细胞外基质增生, 最终促进鼻息肉的发生<sup>[31]</sup>。CRS 与哮喘关系密切, 目前一些学说认为“上下呼吸道疾病具有一致性”, 即 eCRS 与哮喘具有相似的细胞因子模式, 均有 Th2 细胞亚群释放促炎细胞因子诱导嗜酸性粒细胞聚集活化, 且二者表现出相似的病理改变<sup>[32]</sup>。哮喘患者中, 嗜酸性粒细胞在气道壁上积累, 从而导致 MMP-9 在哮喘患者气道中表达显著增高, 即嗜酸性粒细胞可促进 MMPs, 尤其是 MMP-9 表达<sup>[33-34]</sup>。还有研究表明嗜酸性粒细胞中的嗜酸性神经毒素通过上皮间质转化通路, 显著增加鼻上皮细胞产生 MMP-9<sup>[35]</sup>。然而, Wang 等<sup>[36]</sup>研究表明 CRS 患者中 MMP-7、MMP-8、MMP-9、TIMP-2 等生物标志物相较于对照组显著升高, 而中性粒细胞为主型 CRS 中 MMP-8 和 MMP-9 显著表达。即中性粒细胞上调纤维连接蛋白诱导 MMPs 的表达, 导致组织重塑。同样, Daseke 等<sup>[37]</sup>研究表明, 心肌梗死小鼠模型中, 心肌中性粒细胞上调纤维连接蛋白, 并增加 MMP-9 的释放。另一方面, MMPs 已被证明可调节血管通透性和黏膜屏障功能。其介导的物理屏障破坏, 即微血管内皮细胞间连接的破坏, 可促进炎症细胞向组织迁移<sup>[38]</sup>。MMPs 可以通过影响各种趋化因子和细胞因子的分泌在组织中产生强大的趋化因子梯度, 从而导致炎症细胞在损伤部位募集<sup>[39]</sup>。

## 3 MMPs 及 TIMPs 与 CRS 的治疗预后及复发的相关性

目前 CRS 的治疗方法主要为内镜鼻窦手术 (endoscopic sinus surgery, ESS) 及以糖皮质激素为主的药物的综合治疗。Bayar 等<sup>[40]</sup>认为, ESS 术后愈合不良与 MMP-9 的浓度呈正相关。因此, 抑制 MMP-9 和炎症细胞是改善 ESS 术后愈合的主要方法。四环素类抑制剂具有广谱的抗胶原酶作用, 多西环素是一种化学修饰的四环素, 可抑制 MMPs 的产生。研究表明<sup>[39]</sup>多西环素与 MMP-7 催化域内的色氨酸残基相互作用, 破坏了酶的活性构象, 从而降低了支气管肺泡灌洗液中 MMPs 水平。多西环素缓释鼻窦支架已被证明可有效降低 MMP-9 的浓度, 可提高 FESS 后患者的治疗效果<sup>[41]</sup>。Shin 等<sup>[42]</sup>研究表明多西环素还可通过抑制 TGF- $\beta$ 1 而抑制 MMPs 表达, 进而抑制鼻息肉形成, 此外, Perdigão 等<sup>[43]</sup>研究表明化学修饰的四环素抑制炎症细胞因

子(TNF- $\alpha$ 和IL-8)的产生,并降低总体MMP水平。Zhang等<sup>[44]</sup>研究表明口服甲基强的松与布地奈德雾化吸入液可抑制MMPs表达以及促进TIMP,以使息肉减小。此外,经鼻应用维甲酸联合布地奈德可降低MMP-9表达<sup>[45]</sup>。上述表明,MMPs可作为治疗CRS的靶点,对CRS的预防和治疗预后有很大作用,但这仍需不断证实补充。此外CRS复发率高。一项研究表明<sup>[46]</sup>,CRS患者接受鼻窦手术后10年复发率约达80%。MMPs在CRS复发中的作用仍存有争议。Yeo等<sup>[47]</sup>通过研究比较MMP-2和MMP-9,发现复发性鼻息肉患者中MMP-9表达明显高于非复发性鼻息肉患者。然而Lygeros等<sup>[48]</sup>研究认为复发性和非复发性CRSwNP患者的MMP-9表达水平均升高,但两组患者之间的表达水平无显著差异。这可能是由于除MMPs外,还存在其他机制导致CRSwNP复发。难治性鼻窦炎指行手术、鼻用糖皮质激素治疗1年、全身用糖皮质激素或抗生素治疗(2个疗程)后,症状仍未得到控制,其MMP-9、TIMP-1水平明显高于慢性组和对照组,且其表达水平与难治性慢性鼻-鼻窦炎呈正相关<sup>[49]</sup>。关于MMPs对CRS的影响仍待进一步研究。

## 4 展望

CRS发病机制复杂,目前认为组织重塑是CRS发病的关键因素。MMPs与TIMPs之间的平衡在ECM和基膜成分更新及维持环境稳态中起重要作用,在组织重塑的过程中发挥重要的影响。以往的研究表明,MMPs和TIMPs在慢性鼻窦炎的发生、发展中起重要作用。临床上可以通过调控MMPs和TIMPs的表达来预防CRS的发生,有效治疗CRS以及防止或延缓其复发。当前对CRS中MMPs与TIMP的研究仍较为有限,主要集中在MMP-2、MMP-7、MMP-9及TIMP-1这几个因子上,且结论多有争议。还需要更多的研究以证明其在组织重塑中的作用,为CRS的预防、诊断和治疗提供更多的策略。

## 参考文献:

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国慢性鼻窦炎诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(2): 81-100. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001  
Subspecialty group of rhinology, editorial board of Chinese

journal of otorhinolaryngology head and neck surgery, Subspecialty group of rhinology, society of otorhinolaryngology head and neck surgery, Chinese medical association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis (2018)[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2019, 54(2): 81-100. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.02.001

[2] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020[J]. Rhinology, 2020, 58(29): 1-464. doi:10.4193/Rhin20.600

[3] 朱玉,朱新华. TH2细胞因子在2型慢性鼻窦炎伴鼻息肉中的作用机制研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(5): 156-161. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.258  
ZHU Yu, ZHU Xinhua. Research progress on the role of TH2 cytokines in Type2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2023, 37(5): 156-161. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.258

[4] 崔宁,王云梦,杨景朴. 2型固有淋巴细胞在慢性鼻窦炎中的作用及调节机制研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(4): 153-159. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.192  
CUI Ning, WANG Yunmeng, YANG Jingpu. Research progress on the role and regulatory mechanism of group 2 innate lymphoid cells in chronic rhino-sinusitis[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2023, 37(4): 153-159. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.192

[5] Amirapu S, Biswas K, Radcliff FJ, et al. Sinonasal tissue remodelling during chronic rhinosinusitis[J]. Int J Otolaryngol, 2021: 1-9. doi:10.1155/2021/7428955

[6] Radajewski K, Wierzchowska M, Grzanka D, et al. Tissue remodelling in chronic rhinosinusitis-review of literature[J]. Otolaryngol Pol, 2019, 73(5): 1-4. doi: 10.5604/01.3001.0013.4121

[7] Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, et al. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: the one airway concept revisited[J]. Allergy, 2018, 73(5): 993-1002. doi:10.1111/all.13373

[8] Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9739. doi:10.3390/ijms21249739

[9] de Almeida LGN, Thode H, Eslambolchi Y, et al. Matrix

- metalloproteinases: from molecular mechanisms to physiology, pathophysiology, and pharmacology [J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(3): 714-770. doi:10.1124/pharmrev.121.000349
- [10] Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81: 241-330. doi:10.1016/bs.apha.2017.08.002
- [11] 刘明明, 李爱玲, 修瑞娟. 基质金属蛋白酶的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(10): 1914-1920. doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2018.10.029
- LIU Mingming, LI Ailing, XIU Ruijuan. Research progress on matrix metalloproteinases [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2018, 34(10): 1914-1920. doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2018.10.029
- [12] Mondal S, Adhikari N, Banerjee S, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: a minireview [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 194: 112260. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112260
- [13] Chen G, Ge D, Zhu B, et al. Upregulation of matrix metalloproteinase 9 (MMP9)/tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP1) and MMP2/TIMP2 ratios may be involved in lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4): 300060520919592. doi: 10.1177/0300060520919592
- [14] 伯铭羽, 王向东, 张罗. 基质金属蛋白酶及其组织抑制因子在慢性鼻-鼻窦炎中的研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2014, 21(4): 180-183. doi:10.16066/j.1672-7002.2014.04.011
- [15] Lygeros S, Danielides G, Grafanaki K, et al. Matrix metalloproteinases and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Unravelling a puzzle through a systematic review [J]. *Rhin*, 2021, 59(3): 245-257. doi: 10.4193/rhin20.578
- [16] Schleimer RP. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 331-357. doi:10.1146/annurev-pathol-052016-100401
- [17] Li XY, Meng J, Qiao XM, et al. Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(5): 1061-1068. doi:10.1016/j.jaci.2010.02.023
- [18] Chen XH, Chang LH, Li X, et al. Tc17/IL-17A up-regulated the expression of MMP-9 via NF- $\kappa$ B pathway in nasal epithelial cells of patients with chronic rhinosinusitis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2121. doi:10.3389/fimmu.2018.02121
- [19] Can IH, Ceylan K, Caydere M, et al. The expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and TIMP-1 in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 139(2): 211-215. doi:10.1016/j.otohns.2008.04.032
- [20] 周梦夏, 孙作珩, 查旭东, 等. 基质金属蛋白酶及抑制剂影响细胞外基质代谢参与慢性鼻-鼻窦炎组织重塑的机制研究 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(6): 717-720. doi: 10.11798/j.issn.1007-1520.202006025
- ZHOU Mengxia, SUN Zuoheng, ZHA Xudong, et al. Advances in the mechanism of matrix metalloproteinases and inhibitors affecting extracellular matrix metabolism and participating in CRS tissue remodeling [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2020, 26(6): 717-720. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202006025
- [21] Guerra G, Testa D, Salzano FA, et al. Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: etiopathogenesis and recurrence [J]. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100(5): 597-605. doi:10.1177/0145561319896635
- [22] Callejas FdB, Picado C, Martínez-Antón A, et al. Differential expression of remodeling markers by tissue structure in nasal polyposis [J]. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 2013, 27(3): 69-74. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3908
- [23] Malinsky RR, Valera FC, Cavallari FE, et al. Matrix metalloproteinases and their impact on sinusal extension in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270(4): 1345-1348. doi: 10.1007/s00405-012-2219-9
- [24] 李雪盛, 钱进, 李厚恩, 等. 慢性鼻-鼻窦炎的组织重塑研究进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2014, 28(1): 84-86. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2013.143
- LI Xuesheng, QIAN Jin, LI Houen, et al. A review of tissue remodeling in chronic rhino-sinusitis [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2014, 28(1): 84-86. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2013.143
- [25] Lorda-Diez CI, Duarte-Olivenza C, Hurle JM, et al. Transforming growth factor beta signaling: the master sculptor of fingers [J]. *Dev Dyn*, 2022, 251(1): 105-116. doi:10.1002/dvdy.349
- [26] Luo YL, Wang DM, Yuan XH, et al. Oleonic acid regulates the proliferation and extracellular matrix of keloid fibroblasts by mediating the TGF- $\beta$ 1/SMAD signaling pathway [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22(7): 2083-2089. doi:10.1111/jocd.15673

- [27] van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011, 11: 8-11. doi:10.1097/ACI.0b013e32834233ef
- [28] Kim DK, Jin HR, Eun KM, et al. The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis [J]. *Thorax*, 2017, 72 (7): 635-645. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208772
- [29] Park JH, Shin JM, Yang HW, et al. Cigarette smoke extract stimulates MMP-2 production in nasal fibroblasts via ROS/PI3K, Akt, and NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(8): 739. doi:10.3390/antiox9080739
- [30] 姚爽. 慢性鼻窦炎的内在型研究进展及精准医疗 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 20-29. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.561  
 YAO Shuang. Advances in endotypes and precision medicine in chronic rhinosinusitis [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 20-29. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.561
- [31] 孙燕, 罗志强. 嗜酸性粒细胞与慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉的相关性研究进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2019, 25(1): 104-108. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.201901022  
 SUN Yan, LUO Zhiqiang. Research progress in the relationship between eosinophils and chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery*, 2019, 25(1): 104-108. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.201901022
- [32] 彭敏, 张丹梅. 嗜酸性粒细胞型慢性鼻窦炎与哮喘的关系 [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2022, 22(1): 102-105. doi:10.14166/j.issn.1671-2420.2022.01.026  
 PENG Min, ZHANG Danmei. Relationship between eosinophilic chronic rhinosinusitis and asthma [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology and otorhinolaryngology*, 2022, 22(1): 102-105. doi:10.14166/j.issn.1671-2420.2022.01.026
- [33] Ahmet E, Sevil C, Ibrahim A, et al. Distribution of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-8 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-2 in nasal polyposis and chronic rhinosinusitis [J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(5): 615-621. doi:10.14670/HH-26.615
- [34] 杨晓兰, 张洪, 杨训永, 等. 支气管哮喘患儿血清 sICAM-1、MMP-9 水平与气道炎症、重塑的关系探讨 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(7): 1146-1150. doi:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.07.014  
 YANG Xiaolan, ZHANG Hong, YANG Xunyong, et al. The relationship of serum sICAM-1 and MMP-9 levels with airway inflammation and remodeling in children with bronchial asthma [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2021, 28(7): 1146-1150. doi:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2021.07.014
- [35] Tsuda T, Maeda Y, Nishide M, et al. Eosinophil-derived neurotoxin enhances airway remodeling in eosinophilic chronic rhinosinusitis and correlates with disease severity [J]. *Int Immunol*, 2019, 31(1): 33-40. doi:10.1093/intimm/dxy061
- [36] Wang XD, Sima YT, Zhao Y, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis based on inflammatory and remodeling factors [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 151(2): 458-468. doi:10.1016/j.jaci.2022.10.010
- [37] Daseke MJ 2nd, Valerio FM, Kalusche WJ, et al. Neutrophil proteome shifts over the myocardial infarction time continuum [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(5): 37. doi:10.1007/s00395-019-0746-x
- [38] Jayawardena DP, Masciantonio MG, Wang LF, et al. Imbalance of pulmonary microvascular endothelial cell-expression of metalloproteinases and their endogenous inhibitors promotes septic barrier dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7875. doi:10.3390/ijms24097875
- [39] Mahalanobish S, Saha S, Dutta S, et al. Matrix metalloproteinase: an upcoming therapeutic approach for idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152: 104591. doi:10.1016/j.phrs.2019.104591
- [40] Bayar MN, Kürüt AO, Pşnar A, et al. The role of MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 in the pathogenesis of nasal polyps: Immunohistochemical assessment at eight different levels in the epithelial, subepithelial, and deep layers of the mucosa [J]. *Ear Nose Throat J*, 2015, 94(4/5): 1-13
- [41] Lees KA, Orlandi RR, Oakley G, et al. The role of macrolides and doxycycline in chronic rhinosinusitis [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2020, 40(2): 303-315. doi:10.1016/j.iacl.2019.12.005
- [42] Shin JM, Park JH, Kang B, et al. Effect of doxycycline on transforming growth factor-beta-1-induced matrix metalloproteinase 2 expression, migration, and collagen contraction in nasal polyp-derived fibroblasts [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30(6): 385-390. doi:10.2500/ajra.2016.30.4381
- [43] Perdigão J, Reis A, Loguercio AD. Dentin adhesion and MMPs: a comprehensive review [J]. *J Esthet Restor Dent*, 2013, 25(4): 219-241. doi:10.1111/jerd.12016
- [44] Zhang YY, Lou HF, Wang Y, et al. Comparison of cor-

ticosteroids by 3 approaches to the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2019, 11(4): 482-497. doi:10.4168/air.2019.11.4.482c

[45] Antonio MA, Marson FAL, Toro MDC, et al. Topical tretinoin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized clinical trial[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2021, 11(8): 1187-1196. doi: 10.1002/alr.22778

[46] Gevaert P, Calus L, van Bruaene N, et al. Allergic sensitization, high local IL-5 and IgE predict surgical outcome 12 years after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135(2): AB238. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1713

[47] Yeo NK, Eom DW, Oh MY, et al. Expression of matrix

metalloproteinase 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in nonrecurrent vs recurrent nasal polyps [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2013, 111(3): 205-210. doi:10.1016/j.anai.2013.06.023

[48] Lygeros S, Danielides G, Kyriakopoulos GC, et al. Expression profiles of MMP-9 and EMMPRIN in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2023, 43(6): 400-408. doi: 10.14639/0392-100x-n2197

[49] Wen WL, Zhu SM, Ma RX, et al. Correlation analysis of TGF-β1, MMP-9, TIMP-1, IL-1, IL-4, IL-6, IL-17, and TNF-α in refractory chronic rhinosinusitis: a retrospective study [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2022, 50(4): 137-142. doi:10.15586/aei.v50i4.527

(编辑:李纬)

(上接第 96 页)

[8] Lee YQ, Kanagalingam J. Bacteriology of deep neck abscesses: a retrospective review of 96 consecutive cases [J]. Singapore Med J, 2011, 52(5): 351-355

[9] Eftekharian A, Roozbahany NA, Vaezaefshar R, et al. Deep neck infections: a retrospective review of 112 cases [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009, 266(2): 273-277. doi: 10.1007/s00405-008-0734-5

[10] 李壮, 温宇峰, 贾立峰, 等. 182 例颈深部多间隙脓肿的回顾性分析 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(5): 438-441. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.201805011

LI Zhuang, WEN Yufeng, JIA Lifeng, et al. A retrospective analysis of deep-neck multiple space abscesses in 182 patients[J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(5): 438-441. doi: 10.11798/j.issn.1007-1520.201805011

[11] Nicolai P, Lombardi D, Berlucchi M, et al. Drainage of retro-parapharyngeal abscess: an additional indication for endoscopic sinus surgery[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,

2005, 262(9): 722-730. doi: 10.1007/s00405-004-0890-1

[12] Bowman JK. Abscess Incision and Drainage [J]. Prim Care, 2022, 49(1): 39-45. doi: 10.1016/j.pop.2021.10.002

[13] 吴博, 胡国华. 异物致颈部脓肿三例并文献复习 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(1): 100-102. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2016.341

WU Bo, HU Guohua. Foreign body induced cervical abscess in 3 cases and literature view[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2017, 31(1): 100-102. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2016.341

[14] 李宁. 围术期营养支持治疗的研究进展 [J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(5): 355-357. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.05.001

LI Ning. Research progress of nutritional support therapy in the perioperative period[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2015, 14(5): 355-357. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.05.001

(编辑:王磊)